Ueber den

klinischen Wert des Diuretins und einiger anderer Diuretica.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medizinischen Fakultät zu Erlangen

vorgelegt von

Emil Nickstaedt
cand. med. aus Dortmund.

1891.
Druck von J. Grohrock, Nürnberg.

Ueber den

klinischen Wert des Diuretins und einiger anderer Diuretica.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medizinischen Fakultät zu Erlangen

vorgelegt von

Emil Nickstaedt
cand. med. aus Dortmund.

1891.
Druck von J. Grohrock, Nürnberg.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535709_0106

Das Diuretin wurde auf der Naturforscherversammlung 1889 in Heidelberg von Dr. v. Schroeder in Strassburg auf Grund therapeutischer Versuche des Privatdozenten Dr. Gram in Kopenhagen, welche in der dortigen Klinik angestellt worden waren, als diuretisch wirkendes Arzneimittel empfohlen. Es ist seiner chemischen Zusammensetzung nach Theobromin-natrio-salicylicum, welches ein weisses Pulver darstellt, das sich in weniger als der Hälfte seines Gewichtes Wasser beim Erwärmen löst und beim Erkalten gelöst bleibt. Nach Vorschrift verordnet man es in Einzeldosen zu 1 gr, in Tagesdosen zu ca. 6 gr. Das Theobromin ist chemisch dem Coffeïn ganz nahe verwandt, indem Coffeïn Trimethylxanthin, Theobromin Dimethylxanthin ist; es besitzt aber vor diesem noch eine Reihe von Vorzügen, die seine Einführung in unsern Arzneischatz besonders befürworten sollen. So wird das Fehlen eines centralen Erregungsstadiums, welches in Schlaflosigkeit, Unruhe etc. besteht und bei Coffeïn so oft störend, ja bedrohend in die Erscheinung tritt — so ferner seine direkte Nierenwirkung als dasselbe besonders empfehlend gerühmt.

Die Versuche, welche v. Schröder mit Coffeïn bei Tieren anstellte, liessen ihn die Ausschaltung der centralen Erregung notwendig erscheinen. Er benutzte zwei Wege, um dies zu erreichen: einmal wurde die vasomotorische Erregung, welche durch Verengerung der Nierengefässe die Harnsekretion herabsetzte, mit Chloral oder Paraldehyd aufgehoben, zum andern gelangte er nach Zerreissung der Nierennerven zu demselben Zweck. Die Anwendung von Chloral in diesem Sinne beim Menschen empfahl sich aber wenig wegen der Gefährlichkeit dieses Narkoticums, zumal es sich in einer Reihe von Fällen, wo man die Diurese aufbessern will, um Herzkranke handelt; sodann sind auch die Substitute desselben in ihrer Wirkung noch wenig erprobt und zweifelhaft. Deshalb betrachtete er es als seine Aufgabe, die zur Coffeïngruppe gehörenden Körper daraufhin zu untersuchen, ob sich unter denselben nicht einer fände, welcher die Nierenwirkung des Coffeins noch ausübte, ohne die centrale Einwirkung zu besitzen.

Sei es mir zunächst gestattet, von der Art der Wirkung des Coffeins, wie sie die v. Schröder'schen Tierexperimente ergaben, zu reden und die Beurteilung, welche das Mittel als Diureticum in der praktischen Medicin erfahren hat, zu erwähnen. Zur Erkenntnis der Wirkungsweise sind die physiologischen Verhältnisse der Harnabsonderung zu wissen notwendig. Es ist noch nicht lange her, als man nach Ludwig und seinen Schülern in der Harnausscheidung einen Filtrationsvorgang sah. Jetzt hat man sie wohl allgemein als rein sekretorischen Prozess der Nieren aufzufassen gelernt. R. Heidenhain's bahnbrechende Untersuchungen stellten fest, dass nicht der Druck des Blutes in den Knäuelgefässen, sondern seine Geschwindigkeit es sei, welche die Sekretionsgeschwindigkeit des Harnwassers bestimmten. Die weitere Consequenz dieser Annahme war, dass die Wasserabscheidung in den Nieren »auf einer aktiven Tätigkeit der Zellen der Knäuelgefässe beruht, deren Maass durch die Menge des in der Zeiteinheit sie tränkenden Blutes bestimmt wird.« Für die Richtigkeit seiner Anschauung spricht die Tatsache, dass bei stärkerer Wasserzufuhr zum Blut, trotzdem dass dadurch der Blutdruck nicht steigt, die Harnmenge bekanntlich beträchtlich zunimmt, ferner die Fähigkeit der Epithelien der glomeruli, dem Serumalbumin den Durchtritt zu verwehren, wie dies Posner feststellte, der durch Kochen der frisch ausgeschnittenen Nieren in den Kapseln keine Gerinnung zu Stande brachte. Die Ansicht, dass auch die Epithelien der Harnkanälchen bei der Wasserabscheidung beteiligt sein müssten, ist wohl noch nicht widerlegt worden, wenn gleich der von Nussbaum gelieferte Beweiss als auf falscher anatomischer Grundlage beruhend neuerdings erklärt wird. Er fand nämlich bei Fröschen die glomeruli von den Aa. renales, die tubuli contorti von der Pfortader gespeist und konnte durch Unterbindung der Nierenarterie den aus den glomerulis austretenden Harn unterdrücken, ohne die Funktion der gewundenen Kanälchen zu beeinträchtigen. Wurde dann gleichzeitig mit der Unterbindung eine Injektion einer 10% Harnstofflösung gemacht, so trat die stockende Harnsekretion wieder in Gang. Durch Farbstoffeinspritzung gelang Adami aber der Nachweis, dass durch diese Unterbindung die glomeruli nicht von jeglicher Blutzufuhr abgeschnitten werden, dass sich vielmehr bald ein bedeutender Collateralkreislauf in denselben einstellen kann.

Was für die Wasserabscheidung wahrscheinlich ist, gilt in noch viel höherem Grade für die festen Bestandteile. Die durch aktive Tätigkeit der Epithelien speziell der gewundenen Kanäle der umgebenden Lymphe entzogenen festen Bestandteile werden der Flüssigkeit in den Harnkanälchen beigegeben. Denn durch Injektion von indigschwefelsaurem Natron ins Blut konnte Heidenhain das Indigoblau nie in den Malpighischen Kapseln, sondern nur in den Harnkanälchen und teilweise auch in den Henleschen Schleifen nachweisen. Ausser den physiologischen Daten sprechen auch die klinischen Erfahrungen für die Richtigkeit der Annahme eines Sekretionsprozesses.

Man hat sich so auch das Coffein von direktem Einfluss auf das Nierenepithel vorzustellen, wie es der Fall ist mit indigschwefelsaurem Natron und ferner harnsauren Salzen, denn weder die Beeinflussung der Pulszahl, noch die durch Erregung des vasomotorischen Centrums hervorgebrachte Steigerung des Blutdrucks könnten als Ursache vermehrter Nierensekretion betrachtet werden. Wie schon die Versuche R. Wagner's ergeben haben, tritt eine Blutdrucksteigerung durch Coffein bei chloralisierten Tieren nicht ein, im Gegenteil sinkt der Druck bedeutend, so dass die Coffeindiurese bei einem erheblichen niedrigerem Druck stattfindet, als derselbe während der Normalsekretion ist. Dass keine Herabsetzung der Pulsfrequenz auftrat, selbst wenn sie eine diuretische Wirkung zeigte, hat Bronner gegenüber Lépine und Riegel aus der Strassburger Klinik berichtet, weshalb er der Parallelisierung des Coffeins und Digitalins entgegen treten zu müssen erklärt. Ebensowenig könne an Aenderungen in der Blutcirculation in der Niere gedacht werden, da solche am chloralisierten Tiere, dessen Gefässe erschlafft seien, nicht eintreten würde. So kommt denn v. Schröder nach Ausschaltung der Wege, auf welchen ein Einfluss auf die Harnmenge möglich gewesen wäre, zu der Annahme das Coffein als eine Substanz anzusehen, welche die Diurese durch direkte Reizung der Niere hervorrufe. Die Wirkung des Alkaloids der Kaffeebohne — als Coffeinpräparat wurde von ihm das leicht lösliche Coff.-natrium benzoicum als Lösung 2% Coffein enthaltend stets in die Vene injiciert — vergleicht er mit der des Pilocarpins und Muscarins, insofern als von beiden kleine Mengen nötig seien, um eine mächtige Sekretionsfluth auftreten zu lassen. Aber es finde ein sehr wichtiger Unterschied statt, denn

das Pilocarpin rufe durch Beeinflussung der sekretorischen Nervenapparate in Speichel- und Schweissdrüssen die Tätigkeit derselben hervor, während das Coffein direkt auf das Epithel der Nieren einwirke, da diesem Organ drüsige Körper fehlten.

Wenn es sich ergeben habe, dass das Coffein auf das Nierenepithel sekretionserregend wirke, so entstehe die Frage, auf das Epithel welches Teiles der Niere, das der glomeruli oder der gewundenen Kanäle, oder auf beide. Jedenfalls trat bei den Versuchen nicht nur eine Steigerung der Wasserausscheidung, sondern auch der festen Harnbestandteile, somit auch des Stickstoffs hervor. Wäre die Nussbaum'sche Behauptung betreffs der gesonderten Blutversorgung der glomeruli und der gewundenen Kanälchen der Niere bei Amphibien nicht als falsch erwiesen worden, so hätte sich hier ein wichtiger Beitrag in dieser Frage liefern lassen. Somit war vor der Hand eine genaue Lokalisation nicht möglich. Bei der Frage nach dem Ursprung der enormen Harnmengen schreibt er der lebhaften sekretorischen Reizung des Nierenepithels eine Wasserverarmung des Blutes zu. Das so veränderte Blut wirke dann auf die Körpergewebe wasserentziehend, besonders aber werde die Flüssigkeitsresorption vom Darm aus beschleunigt. Nach Aufhören der Coffeinwirkung müsse die Harnsekretion unter die Norm sinken, indem die Gewebe allmählich wieder ihren normalen Wassergehalt erlangten, was nicht der Fall sei, wenn die Körpergewebe es wären, aus welchen das mehr ausgeschiedene Wasser stammte. Danach stamme wohl sicherlich die grosse Wassermenge von der Flüssigkeitsresorption vom Darm aus her.

Der diuretische Effekt — d. h. der Ueberschuss über die normal zu erwartende Harnmenge — betrug nach Coffeingabe beim Kaninchen 4—6% des Körpergewichtes, wobei zu bemerken ist, dass das gleichzeitig gegebene Paraldehyd bez. Chloral geringen diuretischen Effekt für sich allein hervorrief, wie wiederum Kaninchenversuche bewiesen. Merkwürdigerweise liess sich bei Hunden, auch bei tief chloralisierten, kein Einfluss des Coffeins auf die Vermehrung der Harnabsonderung feststellen. An Katzen wurde die Wirkung nicht geprüft, wahrscheinlich weil sie sich zu Versuchen in dieser Hinsicht am allerwenigsten eignen.

War somit schon bei so nahe verwandten Tieren die

Wirkung eine geradezu entgegengesetzte, so hat sich auch die therepeutische Anwendung in der Medizin nicht überall bewährt, was gewiss nicht allein auf Rechnung der Vermutung v. Schröders zu setzen ist, dass die Erregbarkeit der vasomotorischen Centren bei den verschiedenen Menschen eine sehr verschiedene sei. Denn dieser Uebelstand müsste sich doch durch eine grösser oder geringer zu dosierende Gabe von Chloral oder Paraldehyd — das letztere empfiehlt sich wegen seines Geruches nicht — beseitigen lassen. Mering räth statt dessen sich des analog verhaltenden Amylenhydrats zu bedienen. Aber selbst zugegeben, dass dieses Aufwägen der centralen Erregung durch ein Narkotikum schwierig ist, so ist es bewiesen, dass auch bei bestehender centraler Einwirkung ein Effekt des reinen Coffeins auf die Niere eintreten kann und ist hiermit die Behauptung v. Schröder's, dass die nach Coffein eintretende Erregung des vasomotorischen Centrums bekanntlich selbst eine beträchtliche Harnsekretion zu sistieren im Stande sei, als nicht für alle Fälle zutreffend anzusehen.

Die Anwendung des Mittels zur Erzielung einer Diurese hat zu den widersprechendsten Ansichten über seine Wirkungsweise geführt; dieselben sind in der Dissertation H. Bronner's in der ausführlichsten Weise zusammengestellt, weshalb ich mich nur auf eine kurze Angabe der wichtigsten Punkte einlassen will. So soll es die Herzkraft erhöhen, die Herzaktion verlangsamen und regulieren, die Diurese also im Sinne der Digitalis steigern, ohne die unangenehme Cumulierung zu besitzen Nach andern unterscheidet es sich von der letzteren wesentlich dadurch, dass, während bei diesem Pulsverlangsamung und erhöhter renaler Druck meist parallel gehen, durch Coffein eine beträchtliche Vermehrung des Harnwassers ohne entsprechende Pulsverlangsamung zu stande gebracht werden könne. Demgemäss ist es von den einen in Fällen von Nierenerkrankungen — es soll direkt auf die Niere wirken — erprobt, während andere bei diesen keinen Erfolg sahen und demnach die therapeutische Bedeutung in einer Erregung des Herzens, in einer Steigerung des arteriellen Blutdrucks und Beschleunigung der Cirkulation fanden. Bei Herzkranken erprobte es sich in den von Bronner beschriebenen Fällen nicht. Die Fälle beziehen sich meist auf Klappenfehler und will ich sie — um den oft günstigen Einfluss anderer Diuretica zu zeigen — kurz aufführen:

Fall XI. Vitium cordis: An der Herzspitze lautes systolisches Geräusch, leiseres diastolisches Blasen. Starke Oedeme der Beine, bedeutender Ascites Punktion des Leibes. Darauf 1,5 gr. Coffein natrosal. an zwei sich folgenden Tagen, ohne jeden Effekt auf die Pulsfrequenz oder die Diurese, während die darauf verabreichte Digitalis auf beide in vorzüglicher Weise einwirkte.

Fall X.

Starke Hypertrophie des Herzens durch Altersveränderungen an Herz, Gefässen und Lungen. Compensationsstörungen konnten jedesmal durch Digitalis beseitigt werden. Dabei wurde der Puls regelmässiger, die Diurese reichlicher. Als eine solche Compensationsstörung durch Coffein zu heben versucht wurde, trat heftige Dyspnoe und Erbrechen ein.

Fall VIII.

Chronische Nephritis mit sekundärer Hypertrophie des Herzens. Allgemeiner Hydrops. Digitalis, Convallarin fruchteten nichts. Nach Coffein traten sehr heftige Intoxicationserscheinungen auf, keine Steigerung der Diurese, dagegen Haematurie.

Fall VII.

Insufficienz und Stenose der Mitralis. Auf Digitalis nahm die Pulsfrequenz ab, der Puls wurde regelmässiger, die Nierensekretion nahm um ein geringes zu. Später blieb Digitalisinfus wirkungslos, ebenso kleine Gaben von Coffein (0,5 gr. per die). Nach 1,75 gr. ca. stellten sich Intoxications-Erscheinungen ein, die Nierensekretion überschritt nicht die Norm, hingegen war die Patientin in kalten Schweiss gebadet.

Fall IV.

Emphysematöse Steinhauerlunge mit Compensationsstörungen am rechten Herzen. Oedeme. Ascites, Anasarka der Bauchdecken. 1,0 gr. am Abend genommen, rief die heftigsten Störungen im Centralnervensystem hervor, die Wirkung auf die Urinsekretion war eine enorme und währte noch den folgenden Tag, obgleich mit dem Mittel ausgesetzt wurde. Wurde es am Morgen gegeben und jeden zweiten Tag ausgesetzt, so zeigte sich ein entschiedener Erfolg.

Das sind Erfahrungen, die unmöglich die Anwendung des Mittels empfehlen konnten. Deshalb wird man es mit Freuden begrüsst haben, als v. Schroeder bei seinen weiteren Versuchen, ob sich unter den zur Coffein-Gruppe gehörenden Körper nicht einer befände, welcher die unangenehme Nebenwirkung des Coffein nicht zeigte, zur Erkennung der diuretischen Eigenschaft des Theobromin gelangte. Es entsteht dadurch, dass aus dem Coffein ein Methyl austritt.

Gegenüber Mitscherlich, welcher dem Theobromin dieselbe qualitative Wirkung zuschrieb, wie dem Coffein, allerdings eine viel schwächere, erklärte schon Filehne, dass dies für den Frosch nicht zutreffe und v. Schroeder schliesst sich mit seinen Versuchen an Kaninchen dieser Ansicht an. Die Vorzüge des Theobromins fasst er in folgenden Sätzen zusammen.

1) Eine centrale Erregung, hiermit auch die Benötigung eines Narkotikums fällt weg.

2) Es verursacht selbst bei maximaler Diurese keine Vergiftungserscheinungen.

3) Das Theobromin ist dem Coffein wegen seiner bedeutend höheren Diurese überlegen.

Daraus schliesst er, dass das Theobromin für den Menschen gewiss auch nur wenig giftig sei, ferner, dass, da Coffein auf die menschliche Niere einen ähnlichen Einfluss ausübe wie auf die Kaninchenniere, dies auch mit Theobromin der Fall sein dürfte. Einen Grund für die Wahrscheinlichkeit seiner Vermutung, dass sich das Theobromin beim Menschen nicht giftig zeigen werde, sucht er darin, dass seines Wissens durch den Genuss von Cacao und Chocolade noch nie eine Vergiftung eingetreten sei. Dem ist zu erwidern, dass einmal wohl jede Absicht, diese Getränke im Uebermaas zu nehmen, fehlen wird, da sie nicht z B. wie starke Kaffeinfuse im Volke als Mittel gelten, den Abort der Frucht herbeizuführen, dass aber andrerseits der Magen wegen der damit verbundenen notwendigen Süssigkeitsüberschwemmung nicht im Stande sein wird, grössere Mengen davon aufzunehmen.

Andere chemische Körper wie Aethoxycoffein, Coffeinmethylhydroxyd, Coffeidin zeigten sich in ihrer Wirkung unsicher und selbst gefährlich.

Im engen Anschlusse an diese Arbeiten v. Schröders veröffentlichte Dr C. Gram in Kopenhagen im Jan. 1890 in den Therapeutischen Monatsheften die in der dortigen Klinik mit Theobromin und seinem Salze, dem Theobromin natrio-salicylicum, angestellten klinischen Versuche in Bezug auf ihre diuretische Wirkung. Es sind Fortsetzungen der v. Schröder'schen Arbeit, die sie in klinischer Beziehung ergänzen. Coffein mit Paraldehyd zusammengegeben ergaben ihm stets Resultate und die beim Tiere erzielte Harnvermehrung liess sich auch beim Menschen hervorrufen. Gleichwohl räth er die Verwendung des Paraldehyd, das manche Unannehmlichkeiten mit sich bringt, oft schlecht vertragen wird, indem es den Appetit stört, ja zuweilen gefährlich werden kann, entschieden ab. Theobromin, das beinahe 10 mal billiger als früher hergestellt wird, gab ihm inconstante Resultate, teils weil es schwer resorbiert wurde, teils weil es Erbrechen erregte. Die erste Eigenschaft — die schwere Löslichkeit — suchte er durch alkalische Wässer, worin es etwas löslich ist, die Brechneigung durch Einnehmen in einer Tasse Kaffee oder Chocolade zu heben. Weiterhin gelang es ihm, da auch die Theobrominsalze: Theobr.-hydrochloricum und Th.-Calcium keine besseren Resultate ergaben, in dem Th.-natrio-salicylicum eine Verbindung zu finden, die gut resorbirt wurde und noch andere hervorragende Eigenschaften, welche sie zu dem gewünschten Zwecke besonders geeignet machten, aufwies. Während das reine Theobromin in 1000 Theilen Wasser von mittlerer Temperatur löslich ist, löst sich das gefundene Mittel in weniger als der Hälfte seines Gewichtes Wasser beim Erwärmen auf und bleibt beim Erkalten gelöst. Es enthält fast genau 50% Theobromin. Nach den von ihm gemachten Erfahrungen wurde es sehr gut vertragen und rief niemals Ekel und Erbrechen, selbst bei schwerer Kranken, hervor. Es liegen Versuche an fünf Kranken vor, die an Nephritis oder Morbus cordis litten. Selbst 16 gr. in drei Tagen brachten bei einem chronischen Nephritiker keine unangenehmen Erscheinungen, im Gegenteil stellte sich eine Harnfluth und bedeutende Erleichterung ein.

Harnstoff zeigte in allen Fällen eine deutliche Vermehrung seiner Menge, ebenso das Albumin. Nur bei einem Kranken beobachtete er im Verlauf der Theobrominwirkung eine Abnahme.

Die Quelle des Harnstoffs ist das Körpergewebe, vor-

züglich beteiligt sich an seiner Bildung die Leber, die Niere wahrscheinlich nur so weit, als sie selbst Gewebe ist. Erwachsen nun aber schon grosse Schwierigkeiten für die Beurteilung der Harnstoffmenge und seine Vermehrung aus der verschiedenen Ernährung des Kranken — indem auf die von ihnen genossene Nahrung die genaueste Rücksicht zu nehmen ist, — so ist eine Reihe von Verhältnissen bei Beantwortung dieser Frage in Betracht zu ziehen und zwar in erster Linie das Fieber, weshalb ich bedaure, in den Tabellen Grams die Rubrik der Temperaturcurve vermissen zu müssen. Es ist eine feststehende Thatsache, dass der Stoffwechsel im Fieber erhöht ist, dass die Harnstoffausscheidung teils während der Fieberperiode, in manchen Fällen schon vor Eintritt der Temperatursteigerung, in andern wieder nach dem Temperaturabfall vermehrt ist, wohingegen was die fieberlosen Krankheiten betrifft, welche hier in Frage kommen, bei acutem und chronischen Morbus Brightii eine auffallende Reduktion der Excretion und zeitweilige Retention des Harnstoffs erfolgt, wo sich dann erst wieder mit der stärkeren Urinabscheidung mehr Harnstoff findet. In den Fällen von Mitralinsufficienz und Herzhypertrophie ist, wenn der Einfluss der Blutstauung auf die Urinabscheidung bei chronischen Herzklappenfehlern in das Stadium der Incompensation eingetreten ist, der Procentgehalt an Harnstoff grösser, während man aber zu bedenken hat, dass gleichzeitig die Menge des Harns spärlicher ist und dass damit der absolute Gehalt eher vermindert erscheint. Ziehen wir auch alle diese Schwankungen, schon des Harnstoffgehaltes bei gesunden Menschen, in Erwägung, so lässt sich ein eklatanter Einfluss des Theobromin natriosalicylicum bei Herz- und Nierenkranken auf die Vermehrung seiner Ausscheidung nicht verkennen, wenngleich es scheint, dass, wenn mehrere Tage das Mittel gegeben wurde, eine Steigerung zuletzt nicht mehr in dem Maasse, wie im Beginn, möglich ist, eine Erscheinung, die sich aber auch aus den eben angegebenen Verhältnissen erklären mag.

Fragen wir uns weiterhin nach der Ursache der Steigerung der Albuminausscheidung im Harn bei Theobromingabe, so muss vorerst erwähnt werden, dass es Posner gelang, bei 70 gesunden Menschen regelmässig Eiweiss im Harn nachzuweisen, weshalb er nicht ansteht, das Vorkommen des Eiweisses im normalen Harn als eine

constante Erscheinung anzusehen, ebenso wie v. Noorden, der einen Teil dieses normalen Eiweisses aus den Epithelien der Harnwege stammen lässt, die nach ihm in beständiger Mauserung begriffen zu denken sind. Wir müssen wissen, dass bei mangelhafter Blutzufuhr zum glomerulus und auch wohl zu den Harnkanälchen deren Epithelien Not leiden und die geschwächte Funktion derselben den Austritt von Eiweiss aus dem Blut in die Müller'schen Kapseln und Harnkanälchen gestatten, dass also im Gefolge der Zustände, welche mit vermindertem Blutdruck und verminderter Strömungsgeschwindigkeit im glomerulus einhergehen, regelmässig Albuminurie auftritt, wie durch experimentelle Versuche Heidenhains und Runebergs festgestellt ist.

Wenn es gestattet ist, nach Analogie der Wirkung des chemisch nahe verwandten Coffein zu urteilen, welches ja an und für sich den Blutdruck durch Erregung des vasomotorischen Centrums steigert, so muss man, da Eiweiss im Harn nur bei vermindertem Druck auftritt, an eine direkte Beeinflussung der Niere denken. Uebrigens lässt sich die von Bronner angeführte Hämaturie bei Coff. sowohl durch Annahme einer direkt einwirkenden Beschädigung des Epithels oder Parenchyms der Niere — ähnlich wie Copaivbalsam die Nieren reizen und in ihnen Schmerzen hervorrufen kann — als auch durch ein Pressen des Blutes in das Sekret erklären, wie J. Munk dies für die Hundeniere aufgefasst haben will, der durch Erheben des Blutdrucks bei Durchblutungsversuchen mit lackfarbenem Blute an frisch ausgeschnittenen Hundenieren die Sekretion nur wenig beeinflussen konnte, hingegen Austritt von Blut in das erhaltene »Sekret« beobachtete, welches er für ein von der Niere geliefertes hält, weil in ihm die charakteristischen Stoffe des Harns sich stets in grösserer Concentration fanden, als im durchgeleiteten Blut.

Ruft das Theobromin Blutdrucksteigerung hervor, so kann es unmöglich infolge dessen Albuminurie erzeugen, denn Runeberg wies nach, dass bei der Filtration von Eiweiss-Lösungen durch tierische Membranen ein Steigen des Blutdrucks eine Abnahme, ein Sinken desselben dagegen eine Zunahme des procentischen Eiweissgehalts im Filtrat zur Folge hatte.

Hervorgehoben zu werden verdient, dass Gram Digitalis und Natr. salicylicum bei einigen Kranken ohne

Wirkung gab, wo Theobromin natr.-sal. unverkennbar eine gute Diurese brachte, dass er nur in einem Falle durch Digitalisinfus eine ganz leidliche Diurese erzielte, die sich in ihren Werten nicht mit der nach Diuretin messen konnte. Am Schlusse seiner Abhandlung kommt er zu der Behauptung, dass er auf Grund seiner Erfahrungen das Theobr. natr.-sal. für ganz ungiftig halten müsse, da er nur einmal bei einem sehr herabgekommenen Kranken ein wenig Schwindel danach beobachtet habe, welchen Fall, wie ich bemerken will, er in den aufgeführten nicht bringt. Er fand Puls und Respiration stets unbeeinflusst, vorhandene Odeme verschwanden. Die Wirkung trat »gewöhnlich schon am Tage der Verabreichung ein«. Als gewöhnliche Tagesdosis empfiehlt er 6 gr., welche in Einzeldosen à 1 gr. genommen werden sollen. Bemerkt sei noch, dass das Natr. salicyl. sich nach seinen Untersuchungen ohne diuretischen Effekt zeigte. Mit dieser Empfehlung ausgestattet, führte er das Theobr. natriosalicyl. — dem von der Fabrik der prägnante Name »Diuretin« beigelegt wurde — als neues Heilmittel in die Praxis ein, indem er zur weiteren therapeutischen Prüfung aufforderte.

Gleich nach dem Bekanntwerden des Mittels, als dasselbe im Handel zu haben war, wurden auf der hiesigen medizinischen Klinik in den Monaten Februar und März klinische Versuche mit demselben angestellt, um die gerühmte Wirkung zu prüfen und mit derjenigen anderer Diuretica zu vergleichen und ich muss hier gleich vorweg bemerken, dass dieselben die Hoffnungen, welche man nach der Publikation Grams zu hegen berechtigt war, keineswegs erfüllten.

Sei es mir zunächst gestattet, zu besprechen, auf welchen Wegen überhaupt eine Diurese zu stande kommen kann und zu welchen Zwecken wir eine solche herbeizuführen wünschen.

Von der Anwendung derselben zur stärkeren Ueberspülung der Harnwege bei blenorrhoischen Zuständen, bei Neigung zur Harngriesbildung — wo dann meist gleichzeitig grosse Flüssigkeitsmengen als Getränk zugeführt werden — abgesehen, da die Wirkung mehr eine antiseptisch-desinficierende auf die Urethra zu sein scheint, verlangen wir von den harntreibenden Mitteln, welche die

Gruppe der Diuretica bilden, dass sie auf die Vermehrung der Harnausscheidung einen günstigen Einfluss ausüben sollen und zwar soll die Wasserausscheidung in diesen Fällen, in welchen Diurectia gegeben werden, auf Kosten des Gesammtorganismus erfolgen, in der Weise, dass das Blut die in die Gewebe oder Körperhöhlen ausgeschiedene seröse Flüssigkeit in sich aufnimmt und mit dem Harn dem Körper entführt. Zum Verständnis der Wirkung der diuretisch wirkenden Arzneimittel muss der physiologische Vorgang der Urinabsonderung besprochen werden, zumal wir oft auch normalerweise eine Vermehrung oder Verminderung des täglichen Harnquantums beobachten. Diese Menge wird von verschiedenen Autoren verschieden begrenzt; nach Salkowski und Leube schwankt sie beim erwachsenen gesunden Mann zwischen 1000—2000 Ccm. und ist beim Weibe geringer als beim Manne, ihr spezifisches Gewicht soll sich nach Landois zwischen 1015 bis 1025 bewegen. Da im Harn chemische Stoffe aus dem Körper austreten, welche nicht mehr zum Aufbau des Organismus verwendet werden, so kann man aus der vergleichenden Betrachtung der aufgenommenen Nahrung und des Harns auf ihre chemische Zusammensetzung hin einen Aufschluss über die Stoffwechselvorgänge in Organismus, in erster Linie über den dabei besonders in Betracht kommenden Ablauf der Eiweisszersetzung in qualitativer und quantitativer Beziehung gewinnen.

Die Harnmenge hängt in Zu- und Abnahme von einer Reihe von Bedingungen ab, deren Zusammentreffen einen verstärkten Einfluss nach der einen oder anderen Richtung ausübt.

Was die Vermehrung des Harns betrifft, so lässt sich diese von der Geschwindigkeit, mit der das Blut durch die Nieren strömt, abhängig feststellen und scheint die Höhe des Druckes im Arteriensystem nur insoferne hiebei von Wichtigkeit zu sein, als bei erhöhtem Druck auch die Strömung eine geschwindere ist. Weiterhin tritt sie ein nach vermehrter Wasserzufuhr, ebenso bei Herabsetzung der Schweisssecretion, z. B. durch Kälte der äusseren Umgebung, welche gleichzeitig nach Kol. Müller durch Contraction der Blutgefässe den Blutdruck erhöht und so die Wasserabscheidung im glomerulus steigert. Auch nach centralen nervösen Einwirkungen, wie Exaltation (Beneke) ist sie beobachtet und hat man sie hier möglicherweise durch Reizung eines im Gehirn gelegenen

renalen Centrums zu erklären versucht. Endlich wirken reichliche Fleischnahrung (Ranke), einige Genussmittel (Alkoholika, kohlensäurehaltige Getränke) in gewissem Grade diuretisch.

Wird umgekehrt der Blutdruck in der Ausbreitung der A. renalis erniedrigt, so hört bei einem gewissen minderwertigen Druck die Harnabsonderung auf, was auch v. Schröder's Kaninchenexperimente beweisen. Diese Erniedrigung des Druckes kann am leichtesten durch Sinken des Aortendruckes zu stande kommen, doch kommt sie auch bei Steigerung desselben vor, z. B. wenn infolge Krampfes der Art. renalis und der übrigen vom N. splanchnicus versorgten Abominalarterien der Aortendruck einerseits steigt, in den stromabwärts von der Gefäss-Verengerung liegenden Ausbreitung der Nierenarterie aber der Druck sinkt, ein Vorgang, wie man ihn sich bei Strychninvergiftung und bei Digitalis zu denken hat. Die Harnmenge hängt von einem bestimmten Wassergehalt des Körpers bezw. des Blutes — wie schon gesagt — ab: völlige Entziehung des Wassers vermindert sie beträchtlich und nach länger dauernder Wasserenthaltung wirkt nur die Zufuhr von Salzwasser, nicht aber von destilliertem Wasser diuretisch, da der im letzteren Falle nunmehr aus dem Blute in die Gewebe hinein erfolgende Flüssigkeitsstrom eine Menge »harnfähiger Substanzen« dem Blute entführt und mit einer Verminderung dieser eine ebensolche des Nierenproduktes einhergeht, eben weil die Anwesenheit einer gewissen Menge von Harnstoff und anderer harnfähiger Substanzen im Blute die wesentliche Bedingung zur Sekretion ist So lassen sich denn auch die Resultate Rankes, der bei sehr reichlicher Fleischnahrung die Wasserausscheidung durch die Nieren auf 3073 ccm. steigen, im Hungerzustand auf 750 ccm. fallen sah, durch das grössere oder geringere Vorhandensein solcher harnfähiger Substanzen erklären.

Hat im physiologischen Experiment jede Abnahme der Blutgeschwindigkeit in den Knäuelgefässen somit Oligurie zur Folge, so auch in den Krankheiten, in welchen die Cirkulation im Glomerulus im eben angegebenen Sinne verändert ist, infolgedessen bei Herzschwäche in der Agone, bei Degeneration des Herzmuskels, bei Compensationsstörungen, Emphysem

Kommt der Blutzufluss zum Glomerulus nicht durch nervöse Einflüsse (Arterienkrampf bei Bleikolik), sondern

durch anatomische Veränderungen bedingt ins Stocken, so suchen Salkowsky und Leube bei acuter Nephritis in dem abnorm gesteigerten Widerstand, welcher in den Nierengefässen, wie immer bei Entzündungen, Platz greift, ein Moment für die Verlangsamung des Blutstroms, weiter ist die Harnkanälchen-Passage teils durch den Druck des interstitiellen Exsudates von aussen, teils durch die das lumen der Kanäle obturierenden Harncylinder erschwert und so tritt zu dem dynamischen Moment der Blutdruckerniedrigung und Stromverlangsamung in den Arterien und Capillaren der entzündeten Niere noch ein mechanisches hinzu, die Harnretention, um die Oligurie bei acuter Nephritis verständlich zu machen.

Trotz alledem wird bei chronischer Nephritis meist keine Oligurie, sondern im Gegenteil ganz gewöhnlich Polyurie eintreten. Durch die dabei ausnahmslos sich entwickelnde Herzhypertrophie wird dies zu deuten gesucht.

Die Bildung des Harns (in den Nieren) kommt, vorausgesetzt, dass die erforderliche Blutgeschwindigkeit vorhanden ist, in der Weise zu stande, dass das Blut durch Resorption aus dem Darm oder bei Ergüssen in seröse Höhlen oder in das Körpergewebe aus diesen einen bestimmten Gehalt an Wasser und harnfähigen Salzen aufnimmt und in den Nieren durch die glomeruli die flüssigen, durch die Harnkanälchen hauptsächlich die festen Bestandteile secerniert, nicht etwa nur durchfiltriert werden.

Fragen wir uns nun, auf welche Weise eine Diurese zu stande kommt, so ist es nach dem Gesagten klar, dass dazu eine Steigerung der Blutgeschwindigkeit oder eine direkte Nierenreizung oder vielleicht die Reizung eines centralen Harnsekretionscentrums - wenn wir ein solches annehmen — oder eine Vermehrung der harnfähigen Salze nothwendig ist. Letztere werden als Natr. oder Kali acetic. gegeben, können aber in concentrierter Lösung nicht genügend resorbiert werden, wenn nicht den Geweben Wasser entzogen werden soll, sodass man zur Erzielung einer Diurese nach Kessler gleichzeitig die Wasserzufuhr steigern muss.

Die Diuretica finden heutzutage in zwei Gruppen von Erkrankungsarten Anwendung: bei Nieren- und Herzkrankheiten, bei beiden um eine Ausscheidung von Wasser in die Körpergewebe und die Höhlen zu beseitigen. Beim Herzfehler im Stadium der Incompensation spielt sich der Vorgang der Oedembildung und der Urinverminderung

in der Weise ab, dass das unvollkommen arbeitende Herz nicht mehr im stande ist, gegen die sich unter steigendem Druck vor ihm stromabwärts anstauenden Blutmengen seinen Inhalt zu entleeren, sodass die rückwärts in den Venae cavae der Weiterbeförderung harrenden Blutmassen sich stauen und es zu einer venösen Stase kommt, d. h. der Druck steigert sich in den Körpercapillaren weiter rückwärts und führt hier zu Hydrops. Eine Verlangsamung der Strömung in den Kapillaren tritt ein, da die Triebkraft jetzt umsomehr abnimmt, als der Druck in den Venen steigt und im arteriellen System sinkt. Die Erscheinung der Dyspnoe erklärt sich so aus der verminderten Blutströmung zur Lunge, die geringe Urinproduktion ähnlich. Es wäre hier also erwünscht, bei der Abhängigkeit der hydropischen Ergüsse von der verringerten Arbeitsleistung des Herzens gerade solche Diuretica zu haben, welche die Herzthätigkeit zu steigern im Stande sind und dadurch sekundär die Sekretion beeinflussen. In diesem Sinne haben sich seit langer Zeit Scilla und noch mehr Digitalis bewährt, zwei Mittel, welche auch bei pathologischen Veränderungen der Nieren selbst und bestehender Zurückhaltung von Wasser in den Geweben vorteilhaft anzuwenden sind. Denn wenn das Epithel der Niere, sei es durch acute Infektionsstoffe, durch Ernährungsstörung in der Blutzufuhr oder aus anderen Ursachen defekt geworden ist, so ist evident, dass ein Mittel, welches die Harnabsonderung durch direkte Reizung des Epithels herbeizuführen sucht, unter allen Umständen zu verwerfen sein wird; ausserdem wird man auch meist nicht die entzündlichen Vorgänge in der Niere, sondern den gleichzeitig bestehenden Herzfehler, dessen häufiges secundäres Auftreten hierbei nachgewiesen zu haben Traubes Verdienst ist, zu bekämpfen haben. Eine lösende Wirkung auf die bei gewissen Nierenaffektionen in den Harnkanälchen befindlichen albuminösen Exsudate ist nach Kessler als Ursache einer Diurese zwar vermutet, aber nicht mit Sicherheit erwiesen.

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass man bei Flüssigkeitsansammlungen in serösen Höhlen, welche nicht von Herz- oder Nierenleiden abhängig sind, wie z. B. Pleuritis exsudativa, alle harntreibenden Mittel ausser Digitalis geben kann.

Während ich den an mir selbst angestellten Versuch behufs Prüfung der Wirkung des Theobromin natrio-

salicyl. niederschreibe, ersehe ich aus der Dissertation Kesslers vom Jahre 1877, dass er die Frage aufwirft, ob es überhaupt Substanzen gibt, welche bei normaler Harnsekretion — also bei gesunden Individuen — eine vermehrte Diurese bewirken können. So glaubte zwar Alexander aus einigen an sich selbst gemachten Beobachtungen schliessen zu dürfen, dass beim Gebrauch mancher Getränke der Harn reichlicher secerniert werde als sonst, jedoch können jene bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts angestellten Versuche nicht mehr den Ansprüchen unserer Zeit genügen. Dagegen fand Kramer bei einer grösseren Reihe von Beobachtungen, dass bei ihm selbst die tägliche Harnmenge nach dem Gebrauch von Scilla, Digitalis und anderen Mitteln nicht merklich vermehrt wurde. Damit stimmen auch einige von Buchheim an Tieren gemachte Erfahrungen überein. Auch Megevand sah nach Digitalisgebrauch bei sich keine erhebliche Vermehrung der Harnmenge, was er so erklärt, dass das Blut keine genügend wässerige Flüssigkeit besitzt, während es einer Verdünnung des Blutes bedürfe, um die Urinsekretion im normalen Zustande in Gang zu erhalten. Indessen gibt er zu, dass neuerdings Diuretica sich auch bei Gesunden wirksam erwiesen haben. So hat Münch nachgewiesen, dass kohlensaures Natron zwar zunächst eine Retention von Wasser im Organismus und Verminderung der täglichen Harnmenge zu Wege bringt, dass aber nach einiger Zeit mehr Wasser durch die Nieren ausgeschieden wird, als ingeriert wurde und selbst an dem ersten Versuchstage im Organismus zurückgehalten wurde. Falck bewies durch Tierversuche exakt, dass Chlornatrium die Harnmenge bei Tieren vermehrt, dass somit dem Organismus Wasser auf diese Weise entzogen wird, was schon der Durst vermuten lässt, welcher als Folge reichlicher Kochsalzzufuhr in der Norm resultiert. Die Tierversuche mit Coffein ergaben beim Kaninchen und Hund gerade entgegengesetzte Resultate, weshalb ist noch unbekannt, am nächsten liegt die Annahme, dass das Coffein überhaupt nicht von Einfluss auf das Epithel mancher Niere sei. Bei dem an mir selbst angestellten Versuche bin ich eher geneigt, den Nichterfolg nicht dieser zweifelhaften und unerklärlichen Erfahrung zuzuschreiben, sondern lediglich als für die Unwirksamkeit des Diuretins beweisend anzusehen.

Der Versuch erstreckte sich über eine Reihe von

6 Tagen, in den drei ersten wurde eine möglichst sich gleichbleibende Harnmenge zu gewinnen gesucht. An Nahrung wurde täglich folgendes aufgenommen:

	Bouillon	Beefsteak oder Braten.	Kartoffeln.	Schwarzbrod.	Flüssigkeit.	Kaltes Fleisch u. Butter.
Mittags.	250 ccm.	200 gr.	170 gr.	100 gr.	1/2 L. Bier.	
Abends				100 gr.	1/2 L. Bier.	200 gr.

Der Urin wurde, wie aus Tabelle II. ersichtlich, von 3 zu 3 Stunden gelassen, wie auch bei den meisten übrigen Kranken, um den Eintritt der Diurese genauer controllieren zu können.

Tag	Morgens 9 Uhr	Mittags	4 oder 5 Uhr	7 Uhr	Stuhl	feste Substanz in gr.
1.	—	410	590	250	0	73.701
	460	—	—	—		
2.	—	210	200	140	1	71.09
	540	—	—	—		
3.	—	200	210	180	1	74.327
	515	—	—	—		
4.	—	210	160	210	1	73.56
	500	—	—	—		
5.	—	200	230	110	1	64.79
	490	—	—	—		
6.	—	280	210	250	1	58.715
	380	—	—			

Das Medikament war aus der Fabrik von Knoll und Cie, Ludwigshafen bezogen und wurde gut verschlossen aufbewahrt. Um Rückschlüsse auf den Eiweissumsatz zu gestatten, wurde statt des Harnstoffgehaltes bei mir der gesammte Stickstoffgehalt des Harns zu ermitteln gesucht Es wurde hierzu, um annähernd den Stickstoffgehalt festzustellen, die von Pflüger gegebene Modifikation der Liebigschen Harnstofftitriermethode gewählt und ergab dieselbe, wenn sie mit demselben Harn zweimal vorgenommen wurde, keine in Betracht zu ziehenden Abweichungen. 10 ccm. Harn wurden mit Liebigscher Harnstofftitrierverlösung versetzt und auf schwarzer Unterlage auf einer Glasschale mit einem Natron-Bicarbonatbrei tropfenweise in Berührung gebracht. Blieb eine Gelbfärbung zurück, so multiplizierte ich die Zahl der verwendeten Cc. der Titrierlösung mit 0,04 und erhielt so den approximativen N-Gehalt. In Folgendem das Resultat:

Tag	Menge in ccm	spez. Gew.	Reaction	N-Geh. in gr.	Bemerkungen.
1.	1710	1018.5	sauer	15.64	
2.	1090	1028	„	15,26	
3.	1105	1029	„	18.—	
4.	1080	1029	„	19.08	9 Uhr 2 gr. Diuretin. Nach dem Mittagessen 2 weitere.
5.	1030	1027	„	14.832	9 Uhr 4 gr. Diuretin. Milchige Trübung des Urins. 20 gr. abends zu wenig gegessen. 150—180 gr. H_2O abends getrunken.
6.	1120	1022	„	12.43	9 Uhr 4 gr. Diuretin. Milch. Urin. 1/2 1 Uhr 2 gr. Diuretin. 1/2 5 Uhr Kopfschmerzen, Unwohlsein, Mattigk., vermehrte Schleimabsonderung. Vomitus. 1/2 7 Uhr geringes Erbrechen mit einem Blutfaden. Abendessen verweigert.

Dieser erste Versuch missglückte gänzlich, weder verstärkte Salivation oder Schweissabsonderung beeinträchtigten die Urinmenge, es documentierte sich nicht die geringste Wirkung, hingegen zeigte das Mittel die auch anderweitig schon beobachtete Erregung des Centralnervensystems. So hat P. Guttmann im Verein für innere Medicin in Berlin sich davon wenig erbaut ausgesprochen, hingegen hat Fürbinger neben Misserfolgen günstige Einwirkungen gesehen, so dass er das Mittel weiterer Versuche für wert hält.

Ueber die geringe Menge des Harns und über seine Concentration darf man sich bei der auf das Aeusserste beschränkten Flüssigkeitsaufnahme — 1 l. Bier — nicht wundern. Die N-Menge zeigte sich von Diuretin nicht beeinflusst, der geringe N-Gehalt am 6. Tage mag zum Teil von der wegen Uebelkeit ausgesetzten Nahrung herrühren, somit war auch wohl die Harnstoffausscheidung keine vermehrte im Gegensatz zu den von Gram beobachteten Fällen. Von Eiweiss liessen sich nie Spuren nachweisen, gleichwie täglich angestellte Untersuchungen auf Zucker, Blut, Gallenfarbstoffe keine Resultate ergaben. Was die Aufnahme von N. mit der Nahrung betrifft, so berechnet sich dieselbe pro Tag auf ca. 22 gr., mit Ausnahme des letzten Versuchstages, wo nur 11.5 gr. aufgenommen wurde, es besteht demnach — abgesehen von

diesem letzten Tage — ein Stickstoffdeficit, selbst wenn man für die Stühle einen Stickstoffgehalt von 0,8 gr. ansetzt.

II. Fall. Margaretha L. 39 Jahre. Mitralisinsufficienz und Stenose. Ascites. Dauer des Aufenthaltes in der Klinik 11 Tage.

Dat.	Harnmenge	Spez. Gew.	Eiweiss.	Aussehen.	Arznei.	Bemerkungen.
1.	300	1026	kein.	etwas trüb.	Inf. Dig. 1.5/150	Bauchumfang 102. Starke Oedeme der unteren Extrem.
2.	800	1022	„	„	Inf. Dig. 1/150	Punktion 11 l. Bauchumfang 91 cm.
3.	1850	1013	„	„	Diuretin 4 gr.	
4.	2500	1010	mässig.	„	Diuretin 4 gr.	Abends nach dem letzten gr. musste die Patientin erbrechen, am folg. Tage klagte sie über Kopfweh. Appetit blieb unverändert.
5.	700	1021	„	„	Diuretin 4 gr.	
6.	1000	1022	Spuren.	„	Diuretin 4 gr.	
7.	800	1021	kein.	—		
8.	650	1023	„	—	Inf. Dig. 1.5/150	Puls unregelmäßig.
9.	900	1024	„	—	Inf Dig 1.5/150	
10.	1500	1013	„	—	Inf. Dig. 1.5/150	
11.	2000	1011				Puls kräftiger und regelmäßiger.

Patientin wurde am 21. III. 90 mit Status idem (vom 11. III.) auf ihren Wunsch entlassen. Die Vermehrung der Urinmenge am 3. und 4. Beobachtungstage bin ich geneigt, als in der Hauptsache von Digitalis abhängig anzusehen, denn nach Weitergabe von Theobromin natr.-salicyl zeigte sich, in wie geringer Weise dieses dieselbe zu beeinflussen vermochte, wobei ich indessen nicht verschweigen darf, dass schon am 4. Tage die Oedeme der Beine vollständig verschwunden waren, mithin ein Flüssigkeitserguss nicht mehr vorhanden war. Die Digitalis war es also, welche die Oedeme beseitigte, die Urinmenge vermehrte, das Herz günstig beeinflusste. Die von Fürbringer beobachtete günstige Einwirkung bei Combination zweier Diuretika vermag ich wegen der Cumulierung der Digitalis, d. h. dass sich mehrere Dosen über mehrere Tage hinweg in ihrer Wirkung summieren, nicht zu entscheiden, halte sie aber, was das Diuretin hierbei betrifft, zur weiteren Prüfung angemessen.

III. Fall. Schmitt. Lungentuberkulose im Beginn.

Dat.	6 Uhr	9 Uhr	12 Uhr	3 Uhr	6 Uhr	9 Uhr	Sa.	spez. Gew.	Arznei
15.III.	—	—	200	200	700	200	1300	1017	
16.	—	700	300	150	200	100	1450	1022	
17.	—	400	200	—	300	—	900	1024	
18.	500	150*	300	100	200	300	1550	1019	*3 gr. Diuretin.
19.	800	150	—	300	150	—	1400	1019	
20.	300	150	150	150	500	200	1450	1021	
21.	500*	100	100	200	200	—	1100	1023	*25 gr. Sac. lact.
22.	400*	200	100	100	200	100	1100	1024	*50 gr. Sac. lact.
23.	500	400	—	150	200	300	1650	1018	
24.	500	200	—	200	300				

Als man schon nach 4 gr. »Diuretin« unangenehme Nebenwirkungen sah, hielt man es für angezeigt, eine geringere Dosis anzuwenden und wie man sieht mit Erfolg. Ob freilich der Tag der Darreichung glücklich gewählt war, möge dahingestellt sein, denn gerade der desselben vorausgehende zeigt eine unter das Durchschnittsmass der arzneifreien Tage beträchtliche absinkende Harnmenge und kann man im Zweifel sein, ob nicht eine von dem Arzneimittel unbeeinflusste Schwankung vorliegt. Auch der empfohlene Milchzucker wurde versucht, aber ohne dass er die Diurese gefördert hätte.

IV. Fall. Müller, Max. Rheumatismus.

Ordinat		Dat.	6 Uhr	9 Uhr	12 Uhr	3 Uhr	6 Uhr	9 Uhr	Ges.-H.-Menge	Spez. Gew.
	Menge	28.III.	—	—	—	800	250	100	1150	1027
	spez. G.					23	28	31		
	Menge	29.	200	500	100	200	100	200	1300	1027
	spez. G.		33	15	26	28	30	30		
	Menge	30.	400	150	100	100	400	200	1350	1023
	spez. G.		23	22	30	27	17	20		
* Kaliaceticum à 3 gr.	Menge	31.	300*	400	200	100*	550	300	1850	1023
	spez. G.		28	23	25	28	18	17		
* Kaliac. 3 gr.	Menge	1.IV	350*	350*	200	250*	350	150	1650	1027
	spez. G.		26	26	28	25	28	30		
	Menge	2 IV.	1000	1000	300	200	200	300	3000	1023
	spez. G.		15	15	23	29	32	26		

Ob morgens oder nach dem Essen gegeben, entwickelte dieses salinische Diuretikum, welches gut vertragen wurde, stets innerhalb drei Stunden schon seinen Einfluss auf die Urinausscheidung, aber der Ansturm erfolgte erst, nachdem mit dem Mittel, von dem im Ganzen in 2 Tagen 12 gr. gegeben wurde, ausgesetzt worden war, und kann ich mir dies nur dadurch erklären, dass eben nicht der ganze eingeführte Vorrat des hygroskopischen Salzes resorbiert wurde und dass dann mit stärkerer Wasserzufuhr dieser Uebelstand gehoben wurde und die Salze ins Blut gelangen konnten. Hierbei entsteht aber die Schwierigkeit, die grosse Harnmenge von 6 Uhr morgens zu erklären, zu welcher Zeit doch wohl kaum schon viel Flüssigkeit aufgenommen sein konnte, oder wo, wenn wirklich aufgenommen, sich der Prozess doch wohl kaum in so kurzer Zeit hätte abspielen können.

V. Fall. Hirschlein, Patient. Phtise.

	Dat.	6 Uhr	9 Uhr	12 Uhr	3 Uhr	6 Uhr	9 Uhr	Ges.-H.-Menge	Spez. Gew.	Arznei
Menge	28.III.	—	—	—	100	100	200	400	1023	
spez. G.					23	26	20			
Menge	29.	1300	150	150	200	100	100	2000	1020	
spez. G.		10	16	24	25	20	24			
Menge	30.	1100	—	100	100	250	100	1650	1022	
spez. G.		10		25	24	20	26			
Menge	31.	1100*	400	100	150*	600	200	2550	1014	* Kaliac. à 3 gr.
spez. G.		11	14	20	24	07	10			
Menge	1.IV.	1200	200*	200	100*	550	200	2450	1017	* Kaliac. à 3 gr.
spez. G.		10	18	15	28	11	20			
Menge	2.	1200								
spez. G.		10								

Dieser Fall ist insoferne interessant, als er zeigt, wie Kali acet. um 3 Uhr Nachmittags genommen innerhalb drei Stunden eine bedeutende Harnvermehrung mit beträchtlichem Nachlass der festen Bestandteile, wenn man aus dem spezifischen Gewicht auf die Menge dieser einen Schluss zieht, hervorzubringen im stande ist. Ich möchte darauf hinweisen, dass zur Zeit der Verdauung eine Menge Wasser teils aus dem Mundspeichel, teils aus der Leber und dem Pankreas im Darm sich befindet, sodass zu dieser Zeit die Resorption am leichtesten von statten gehen zu können scheint. Die Diurese nach Kali aceticum war auch hier eine zufriedenstellende.

Fall V. Margaretha Kr. 30 Jahre alt. Pleuritis exsudativa sinistra.

Dat.	Harn-M.	spez. Gew.	Bemerkungen
2.II.	900	1016	
3.	800	1018	Natr. acet. $^{10}/_{150}$.
4.	750	1018	
5.	900	1018	
6.	800	1015	Zur Anregung der Diurese Natr acet. $^{10}/_{150}$.
7.	800	1017	Mixtura diuretica fortior (acet. Scillae.)
8.	1050	1010	Diurese besser.
9.	1000	1009	
10.	1050	1012	
11.	950	1014	Keine Scilla.
12.	2050	1009	Mixt. diur. fortior.
13.	1300	1011	Die Dämpfung links hinten geht stetig zurück.
14.	1300	1014	
15.	1400	1009	
16.	1200	1014	
17.	1000	1014	
18.	1650	1011	
19.	2350	1008	
20.	1550	1013	
21.	900	1017	
22.	950	1019	
23.	1200	1015	Scilla!
24.	1600	1010	„
25.	1300	1011	„
26.	1450	1011	„
27.	600	1023	„
28.	700	1025	Diuretin 2 gr.
1.III.	950	1022	„ 4 gr.
2.III.	950	1020	„ 4 gr.
3.III.	900	1021	„ 4 gr.
4.III.	1400	1017	
5.III.	1500	1016	
6.III.	1050	1017	
7.III.	1100	1018	
8.III.	1000	1021	
9.III.	900	1020	
10.III.	1250	1020	
11.III.	1500	1018	
12.III.	1400	1017	

Während des Gebrauchs heftige Magenschmerzen, der Appetit blieb gleichmässig gut.

Die Anamnese dieser Patientin ergab, dass sich bei ihren 4 Geburten während der ersten Hälfte der Schwangerschaft regelmässig stärkste Magenbeschwerden eingestellt hatten. Der Schall am Rücken links ergab bei der Aufnahme Dämpfung vom 7. Wirbel an. Die Probepunktion lieferte ein seröses Exsudat.

Natr. acet. machte sich nicht bemerkbar, ebenso Theobr. natr. salicyl, dessen letztere höchste erzielte Tagesurinmenge so ziemlich die niedrigste Ziffer aufweist, die überhaupt ohne irgend welche Medikation erreicht wurde. Scilla war im Februar dankbar, zeigte sich später aber auch inconstant, indem einmal bei 5tägigem Gebrauch die Urinsekretion am letzten Tage enorm absank. Die Patientin wurde am 19.III. entlassen, nachdem sich nach Aussetzen des Diuretins eine gute Diurese einstellte, die sich auf einer Durchschnittshöhe von 1200 ca. hielt. J. Glax empfiehlt bei serösen pleuritischen Exsudaten neben einer Entziehung von Getränk leicht resorbierbare Salze, speziell Chlornatrium, darzureichen, damit dieselben aus dem Blute in die Flüssigkeit diffundieren, wohingegen Flüssigkeit aufgesaugt und durch den Harn ausgeschieden werde. Gewiss gehört Natr. acet. zu diesen leicht resorbierbaren Salzen, es hätte demnach, besonders da es ihm an dem zur Hervorrufung einer Wirkung nötigen Wasser nicht fehlte, hier ein günstiges Feld für die Entwicklung seiner Thätigkeit gehabt.

VII. Fall Dengler, Max Pleuritis exsudativa sin. 36 Jahre alt. Er hielt sich 2 Monate in der Klinik auf und bekam in dieser Zeit die verschiedensten Diuretica. Die zweimal vorgenommene Punktion ergab jedesmal 2000 Ccm. einer grünlich-gelben, völlig klaren, serösen Flüssigkeit mit einem spezifischen Gewicht von 1020. Fieber bestand und überschritt nach der ersten Punktion abends noch 38, um nach der zweiten auf 37 5 abends zu sinken, nach 8 Tagen aber wieder auf 38.2 zu steigen, bis dann nach weiteren 6 Tagen die Temperatur absank und sich der normalen näherte. Das Körpergewicht betrug bei der Aufnahme 128 Pfund, war am Tage nach der letzten Punktion 115 und stieg allmählich auf 123 Pfund.

Dat.	Harn in ccm.	spez. Gew.	Stuhl	Ordination
26. III.	1000	1024	3	6Uhr Abends 50 gr. Sacch. lactis.
27.	1000	1025	1	dito
28.	1500	1023,5	1	10 gr. Natr. acet.
29.	1100	1024	1	6Uhr u. 9 Uhr Abends je 3 gr.Natr.salic.
30.	1150	1023	1	9 Uhr Morgs., 6Uhr Abds. je 3 gr.Natr. sal.
31.	1800	1020	1	
1.IV.	1400	1021	—	—
2.	—	1021	—	—
3.	--	—	—	—
4.	1100	1024	1	—
5.	800	1025	—	Punktion!
6.	1400	1015	1	Calomel 3× 0,2.
7.	1750	1011	1	dito
8.	1100	1020	1	dito
9.	1500	1026	1	—
10.	1700	1016	1	—
11.	1600	1013	1	—
12.	1700	1024	1	Scilla
13.	2100	1025	1	—
14.	1400	1014	3	—
15.	1450	1015	—	Punktion!
16.	1100	1020	1	—
17.	900	1017	—	—

Dat.	Harn in ccm.	spez. Gew.	Stuhl	Ordination
18.IV.	1400	1016	1	—
19.	1300	1018	1	—
20.	2000	1015	1	Diuretin 4× 1 gr.
21.	1500	1019	1	dito
22.	1200	1022	1	dito
23.	2150	1015	1	—
24.	1600	1017	1	—
—	—	—	—	
28.	1900	1013	1	—
29.	1400	1017	1	—
30.	1450	1017	1	Liq.Kaliacet. 30/150.0.
1.V.	2100	1015	1	dito
2.	1900	1016	1	—
3.	1600	1019	1	Liq.Kaliacet. 30/150
4.	1600	1018	1	dito
5.	1700	1018	1	—
6.	1800	1016	1	—
7.	2200	1019	1	—
8.	1700	1018	1	—
—	—	—	—	—
13.	2100	1017	1	—
14.	2000	1017	1	—
15.	2150	1017	1	—

Die Absonderung der festen Bestandteile — berechnet aus dem spezifischen Gewicht nach Häser und Neubauer — liess keine Abhängigkeit von der Höhe des Fiebers erkennen. Sacch. lactis war wieder ohne Wirkung, am meisten befriedigte dagegen Calomel. Diuretin erzielte am ersten Gebrauchstage ein Plus von 700 ccm. gegen den vorangegangenen Tag, vermochte aber in den beiden folgenden Tagen das Fallen der Urincurve nicht zu verhindern. Liq. Kal. acet. war in der Reconvalescenz ohne nennenswerten Erfolg.

Dies sind die Fälle, in denen ich eigene Erfahrungen

über den Wert verschiedener Diuretika bei Gesunden und Kranken zu machen im stande war. Bei Beurteilung der vorliegenden Tabellen über die Harnmenge habe ich mir nicht verhehlt, dass eine Entscheidung äusserst schwierig sein kann, ob die Vermehrung im betr. Falle von der Einwirkung eines harntreibenden Mittels abhängig ist oder nur durch die augenblickliche Schwankung der Menge, wie sie sich auch ohne Arznei eingestellt haben würde, bedingt ist. Deshalb war es notwendig, nicht sowohl die Menge des der Arznei voraufgegangenen Tages hierbei in Betracht zu ziehen, sondern sich vielmehr aus dem Durchschnittsmass der arzneifreien Tage ein Bild von ihrer Höhe zu machen. In kurzem möchte ich noch einmal über die Wirkung der angewandten Mittel resumieren.

Bei Digitalis darf man sich nicht verhehlen, dass es nicht als Diureticum Hydrops beseitigt, sondern durch Besserung der Blutströmung und Beseitigung des Hydrops die Diurese vermehrt, in der Weise, dass mit Beseitigung der Ursache zur Hydropsbildung grosse Flüssigkeitsmassen ins Blut gelangen, die nun zu vermehrter Diurese Veranlassung geben. Die frühere Ansicht, dass direkt die secernierenden Elemente der Niere gereizt würden, ist demnach falsch und wurde der Beweis dafür an durchströmten Nieren erbracht. Die Langsamkeit des Eintritts der Wirkung, sowie die Summirung derselben sind aber in vielen Fällen lästig. Bei der Patientin mit Herzfehler (Fall II) könnte man dem Diuretin mit Einfluss auf den günstigen Erfolg zuschreiben, muss sich dann aber wundern, dass es in Fall VI und VII so nutzlos gegeben wurde. Dem Einwand, dass die Dosis von 4 gr. pro die nicht genüge, um von Einfluss zu sein, muss ich damit begegnen, dass eine Wirkung auf das Centralnervensystem sich schon bei dieser Dosierung einstellte, dass es vor allen Dingen nötig war, diese auszuschalten, da sie doch wohl in Analogie mit Coffein — nach v. Schröders Behauptung — die Nierenwirkung aufhebt, ferner ist zu bemerken, dass auch im Fall II nur 4 gr verordnet wurden, wo ich doch geneigt bin, eine Mitbeteiligung des Theobrominsalzes an der Besserung nicht auszuschliessen.

Von salinischen Diureticis wurde Natron aceticum und Kalium aceticum gegeben, letzteres als Liquor Kal. acet. in einer Lösung von 30/150 oder in Pulverform 6—9 gr. pro die. Die schwache Dosierung des Pulvers hat gleichwohl gegenüber der Lösung einen besseren Erfolg

erzielt, die Diurese fand sich in Fall IV und V, wo eine gleichmässige Nahrung bei lungenkranken Individuen gewählt wurde, immer innerhalb drei Stunden nach der Einnahme des Mittels beeinflusst und zwar war es einerlei hierbei, ob das Arzneimittel früh oder des Nachmittags gereicht wurde. Dass der Liq. Kal. acet. wirkungslos blieb, ist bereits hervorgehoben. Das essigsaure Natron soll wegen geringeren Diffusionsvermögens einen geringeren Effekt hervorbringen, als das essigsaure Kalium. Nach den meisten übereinstimmenden Beobachtungen nimmt die Harnsekretion auch bei Gebrauch von Natr. acet. zu, wobei sich gleichzeitig öfters Drang zum Harnlassen einstellen soll. In Fall VI und VII gegeben zu 10/150 resp. zu 10 gr. versagte es seinen Dienst. Der neuerdings empfohlene Milchzucker, der in grossen Dosen genommen werden muss, zeigte in Fall III und VII geringes oder gar kein Plus gegenüber der Menge der vorhergehenden Tage. Mlle. S. Mailach hält die Wirkung der Laktose und Glykose — zweier mächtiger Diuretika — für rein auf die Nieren beschränkt, da nach intravenöser Injektion der Blutdruck nicht steige, Laktose entfalte bei einer Gabe von 100 gr, Glykose von 200 gr. Syrup (75%) das Maximum ihrer Wirksamkeit, aber nur bei gesunden Nieren. Besonders markant sei die Diurese bei Herzkranken, wenn der Urin frei von Eiweis sei. Aber auch schon von anderer Seite ist die zuerst von Sée empfohlene Laktose (Milchzucker) in grossen Dosen angewandt, indessen bald wieder verlassen, da der Magen wegen des widerlichen Geschmacks der süsslichen Flut strikt und der zeitweise Erfolg wahrscheinlich nur auf der grösseren Flüssigkeitszufuhr beruht.

Als besonders zu empfehlen bei hydropischen Herzkranken hebe ich das Calomel hervor (0,2 täglich 3 × zu nehmen) und hat besonders Jendrassik das Verdienst, auf seine diuretische Wirkung wieder aufmerksam gemacht zu haben. Im Fall VII war es bei Pleuritis von Nutzen. Wie Rosenheim gezeigt hat, an der Hand von Untersuchungen, wirkt es nicht auf das Herz, sondern auf die Nieren. Zu fürchten sollen die häufig beobachteten Enteritiden und Stomatitiden sein, bei Nephritis parenchymatosa wird ganz von dem Gebrauche desselben abgeraten, da es geradezu schädlich sei. Das Mittel wird oft auf der hiesigen medizinischen Klinik bei Herzfehlern im Stadium der eingetretenen Jncompensation mit Erfolg

angewandt. Acetum Scillae, bereitet wie Acet Digit., das bekannt ist als Mixtura diuretica fortior und zu 2—10 gr. pro die verordnet wird, war — wie aus Tabelle VI ersichtlich — von grossem Nutzen, hingegen sank einmal nach 5tägiger fortwährender Ordination die Harnmenge bedeutend und konnte dann auch nicht durch Diuretin in nennenswerter Weise gebessert werden. Im Fall VII zeigte sich ebenfalls eine geringe Verbesserung der Harnmenge.

Gegenüber den Versuchen v. Schröders an Tieren können wir einen Einfluss des Natr. salicyl. in geringen Mengen in Fall VII nicht verkennen.

Fassen wir die Resultate der Wirkung des Diuretins zusammen, so müssen wir behaupten, dass ihm keineswegs, wie beschrieben wurde, die centralerregende Wirkung fehlt, denn jedenfalls ist eine Dosis von 4 gr. bei manchen Kranken schon zu hoch, während doch nach Gram 6 gr. pro die. vertragen werden sollen. Da also nach den auf der hiesigen Klinik gemachten Erfahrungen das Mittel kein unschädliches ist, sollte man vom Gebrauch desselben absehen, wenn man mit den erprobten Diureticis zum Ziele zu kommen hoffen darf. Demnach halte ich es auch nicht für ratsam, das Diuretin da anzuwenden, wo andere Diuretika bereits ihren Dienst versagten. Vielleicht liesse sich durch Zugabe eines Narkotikums die unerwünschte Wirkung — wie bei Coffeindarreichung — ausschalten. Damit ist aber wieder zu dem Coffein zurückgekehrt, welches Gram nur deshalb verlassen hat. Ein weiterer Uebelstand ist der hohe Preis, welcher — zumal wenn man bedenkt, dass 6 gr. notwendig sein sollen — einer allgemeinen Einführung in die Praxis hindernd im Wege steht.

Eine Vermehrung der Harnausscheidung durch Arzneimittel hatte man schon in den ältesten Anfängen der Therapie für wünschenswert erachtet. Von der Meerzwiebel an, welche schon Pythagoras empfahl, ist bis auf den heutigen Tag eine Reihe neuer diuretisch wirkender Mittel das Wort geredet worden und waren es die verschiedensten Wege, welche zur Erzielung einer stärkeren Diurese eingeleitet wurden. Von all den unzähligen im Gebrauch gewesenen Diureticis — Extract. Iuniperi, Ol. Sabinae, Terpenthin, Scilla, Digitalis, Rheum, Resina guajaci, Tinct. semin. Colchic., Natron bicarb., Natr. sulf, Coffein, Tinct. Strophanti, Calomel — hat sich nur das letztere und vor allem

Digitalis bis zur Neuzeit Freunde zu erwerben und zu erhalten vermocht. Dass das Diuretin sich diesen nicht wird an die Seite stellen können, dass es bei seinem zweifelhaften Werte dem Arzneischatz nicht lange erhalten bleiben wird, wie soviele andere gepriesene Mittel der neueren Zeit, dafür mehren sich die Stimmen.

Fürbringer, der wegen des hohen Preises von dem Diuretin nur in der Privatpraxis Gebrauch macht, erklärt zwar, dass eine centrale Eigenschaft dem Diuretin abgehe, wenigstens in einer Dosis von 3—5 gr., dass aber auch er die weitgehenden Verheissungen nicht recht erfüllt gefunden habe, insoferne als Kopfschmerzen, Uebelkeit, selbst Erbrechen als Nebenwirkungen aufgetreten seien. Ich halte mit ihm jedoch die weitere Prüfung des Mittels für angezeigt und möchte besonders die Combination mit anderen Diureticis bei diesen Versuchen für beachtenswert halten.

Ich darf meine Arbeit nicht schliessen, ohne meinem verehrten Lehrer Herrn Professor A. Strümpell für die Ueberweisung des klinischen Materials, sowie für mir freundlichst zu Teil gewordene Unterstützung bei Bearbeitung desselben an dieser Stelle meinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen.